

Peptidové a DNA vakcíny pro terapii nádorů

Michal Šmahel

Protinádorová vakcinace

Rozvoj v závislosti na znalosti nádorových antigenů (Ag).

Bez nutné znalosti nádorového Ag

- ◆ buněčné vakcíny z nádorových buněk
- ◆ dendritické buňky + nádorové buňky

Proti známému nádorovému Ag

- ◆ rekombinantní vakcíny
- ◆ DNA vakcíny

Proti známému epitopu známého nádorového Ag

- ◆ peptidové vakcíny



Nádorové antigeny

Ag asociované s nádory (TAA)

- ◆ diferenciační Ag (tyrozináza, gp100, CEA, PSA, ...)
- ◆ nadměrně produkované Ag (survivin, cyklin D1, ...)

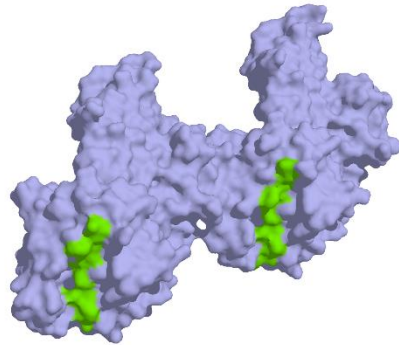
Nádorově specifické Ag (TSA)

- ◆ *cancer-germline* Ag (MAGE, PRAME, NY-ESO-1, ...)
- ◆ virové Ag (HPV, EBV, HBV, ...)
- ◆ Ag z mutovaných genů – *neo-antigeny*

mutace - *driver* (ras, p53, ...) - onkogenní
- *passenger* - neonkogenní

Epitopy

Epitop = část antigenu rozpoznávaná imunitním systémem

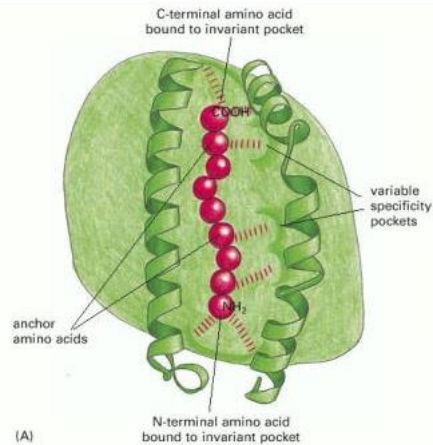


- ◆ **B-buněčný** – rozpoznávaný protilátkou
 - konformační
 - lineární
- ◆ **T-buněčný** – rozpoznávaný receptorem na lymfocytech T u proteinového Ag - **peptid**

Prezentace T epitopů

**Pomocí MHC-I → aktivace CD8⁺ T buněk
→ cytotoxicita**

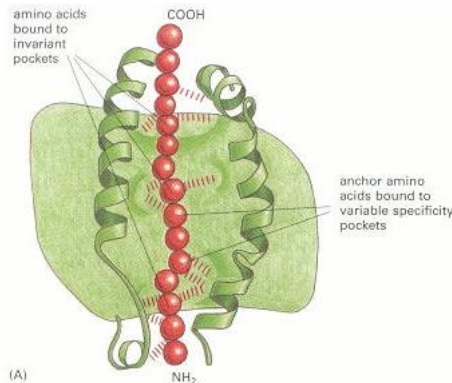
(CTL)



Pomocí MHC-II → aktivace CD4⁺ T buněk

→ posílení/utlumení imunitních reakcí

(Th, Treg)



Nádorový mutanóm

Genetická nestabilita



Somatické mutace



Maligní transformace

Progrese nádorů

Únik imunitnímu systému

? Kolik

**? Význam pro
antigenicitu
nádorů**

Kolik?

Next-generation sequencing

⇒ ~ 10^1 - 10^2 somatických mutací/nádor

⇒ ~ 95 % mutací unikátních pro daný nádor

Exom = část genomu tvořená exony
lidský exom ~ 180 000 exonů
1 % genomu

Transkriptom = soubor všech RNA vznikajících v buňce

Kolik?

Castle et al., Cancer Res., 72, 1081-91, 2012

◆ **sekvenace exomu/transkriptomu v myší melanomové linii B16F10**

⇒ **1266** bodových mutací v kódujících sekvencích

⇒ **962** záměn AA v proteinech

⇒ **563** mutací v exprimovaných genech

⇒ **16/50** testovaných peptidů imunogenních

⇒ **11/16** imunogennost spojena s mutací

⇒ **po imunizaci vlivnějí vzniku a růstu nádorů**

Význam pro antigenicitu nádorů?

Sekvenování nádorových exomů

Robbins et al., Nat. Med. 19, 747, 2013

- ◆ u 3 pacientů s regresí melanomu po adoptivní terapii autologními lymfocyty infiltrujícími nádor (TIL)

van Rooij et al., J. Clin. Oncol. 31, e439, 2013

- ◆ u pacienta s regresí melanomu po terapii protilátkou anti-CTLA-4



U každého pacienta nalezeny 2-3 neo-epitopy rozpoznávané TIL.

Peptidové vakcíny



Peptidové vakcíny



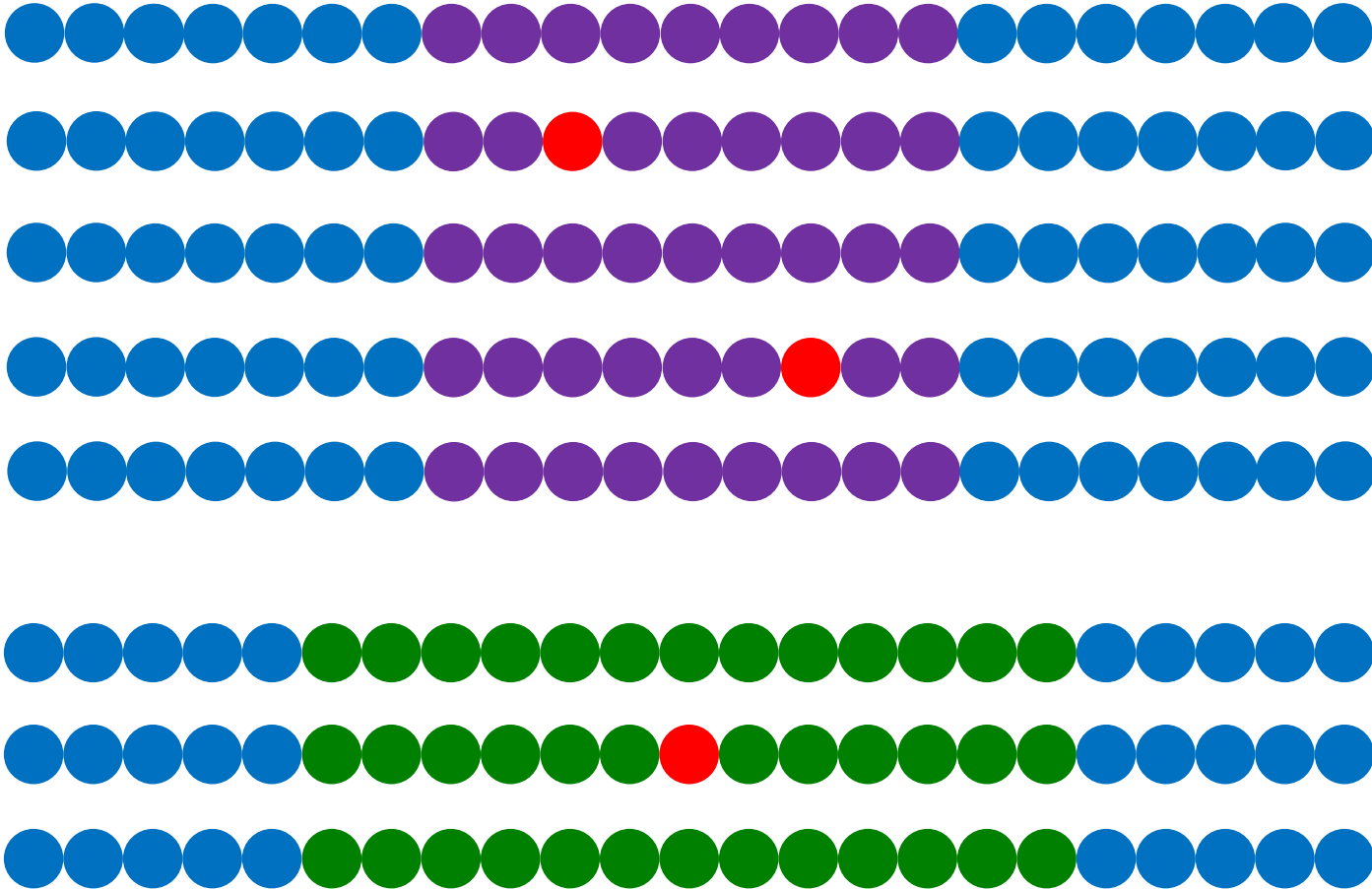
Peptidové vakcíny



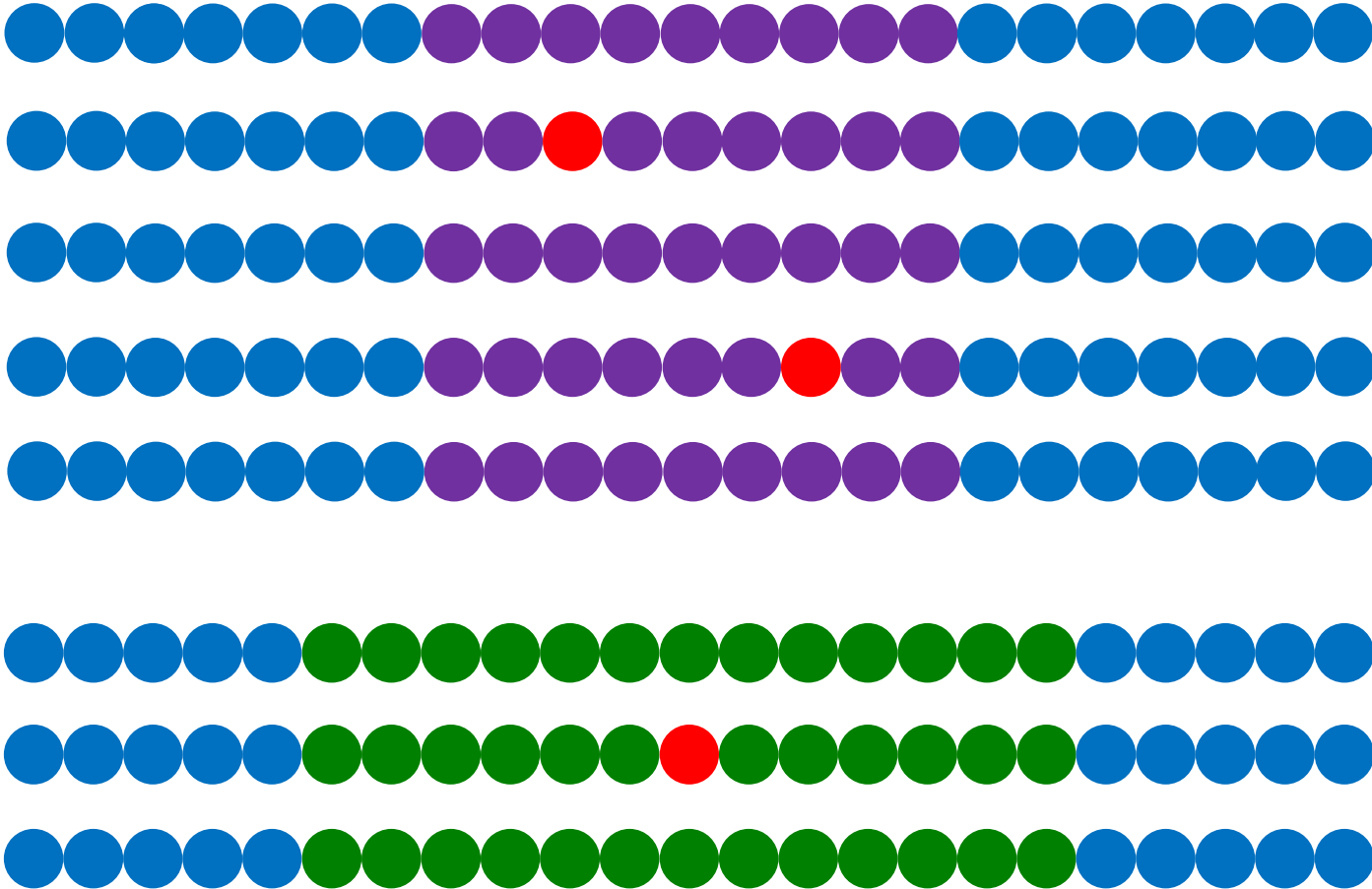
Peptidové vakcíny



Peptidové vakcíny



Peptidové vakcíny



+ adjuvans

Klinické studie – peptidové vakcíny

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies:

Search

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Find Studies](#) ▾ | [About Clinical Studies](#) ▾ | [Submit Studies](#) ▾ | [Resources](#) ▾ | [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Search Results](#)

[Text Size](#) ▾

397 studies found for: peptide vaccine tumor

[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

List

By Topic

On a Map

Search Details

+ Show Display Options

 Download

 Subscribe to RSS

Include only open studies Exclude studies with unknown status

Rank	Status	Study
1	Active, not recruiting	Effects of Vaccinations With HLA-A2-Restricted Glioma Antigen-Peptides in Combination With Poly-ICLC for Adults With High-Risk WHO Grade II Astrocytomas and Oligo-Astrocytomas Conditions: Astrocytoma; Oligo-Astrocytoma; Glioma Intervention: Biological: GAA/TT-peptide vaccine and poly-ICLC
2	Recruiting	Phase Ib Trial of Two Folate Binding Protein Peptide Vaccines (E39 and J65) in Breast and Ovarian Cancer Patients Conditions: Breast Cancer; Ovarian Cancer Interventions: Biological: E39 peptide vaccine; Biological: E39 vaccine then J65 vaccine; Biological: J65 vaccine then E39 vaccine

DNA vakcíny

prokaryotická část

eukaryotická část

ColE1 počátek replikace

rezistence k ampicilinu

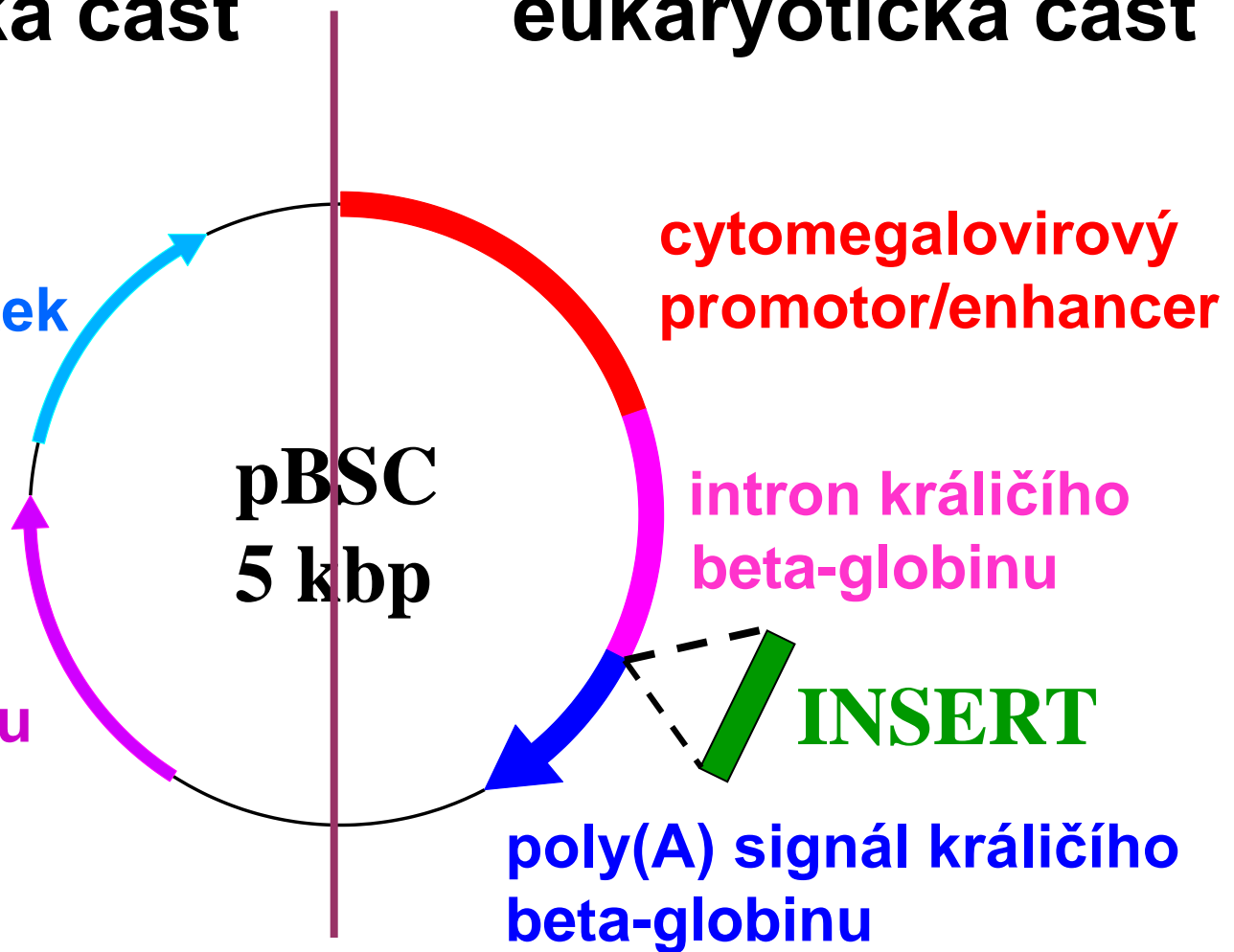
pBSC
5 kbp

cytomegalovirový promotor/enhancer

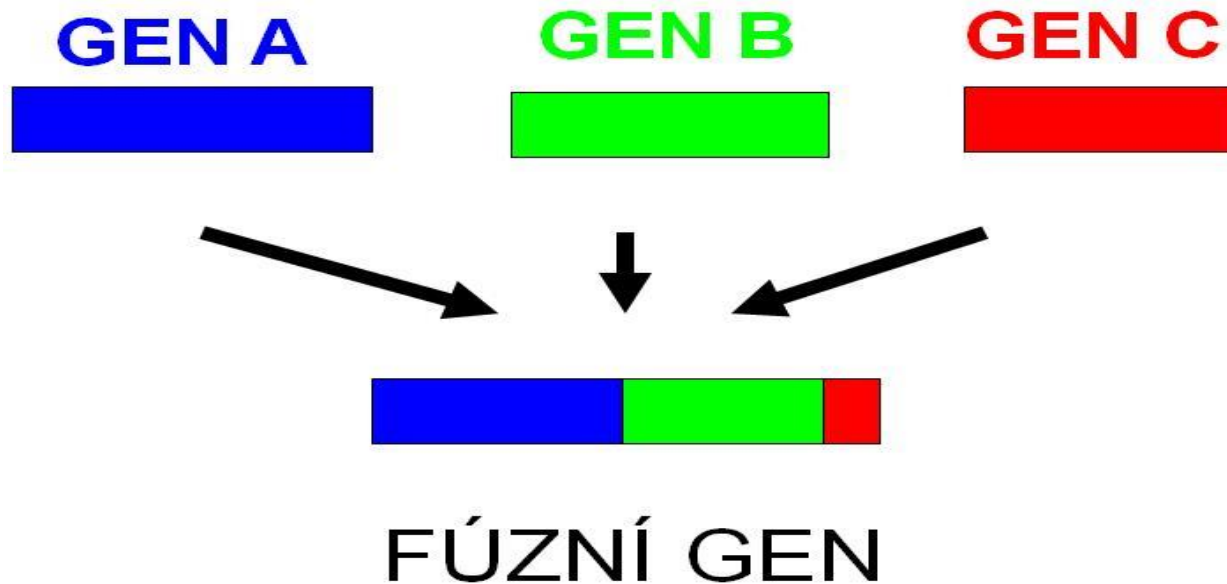
intron králičího beta-globinu

INSERT

poly(A) signál králičího beta-globinu



Chimérické (fúzní) geny



Klinické studie – DNA vakcíny

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies:

Search

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Find Studies](#) ▾ | [About Clinical Studies](#) ▾ | [Submit Studies](#) ▾ | [Resources](#) ▾ | [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > Search Results

[Text Size](#) ▾

205 studies found for: dna vaccine tumor

[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

List

By Topic

On a Map

Search Details

+ Show Display Options

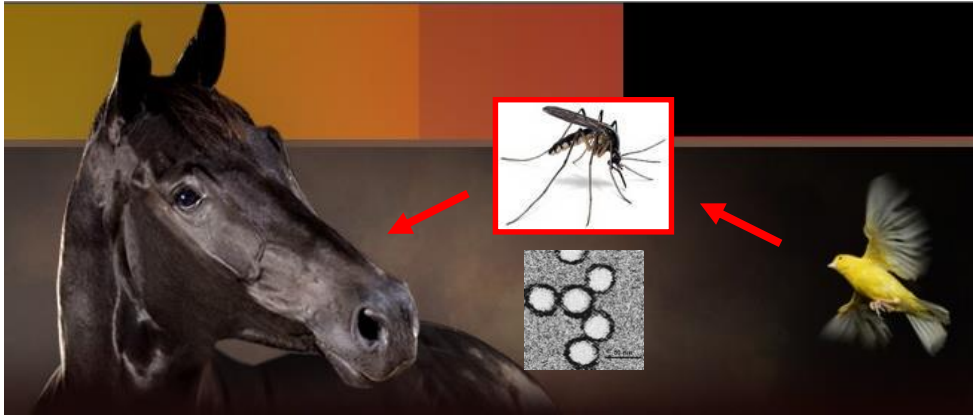
 Download

 Subscribe to RSS

Include only [open studies](#) Exclude studies with [unknown status](#)

Rank	Status	Study
1	Terminated	Safety Study of HPV DNA Vaccine to Treat Head and Neck Cancer Patients Condition: Head and Neck Cancer Interventions: Biological: DNA Vaccine; Drug: Cyclophosphamide
2	Completed	Dose Finding Study of a DNA Vaccine Delivered With Intradermal Electroporation in Patients With Prostate Cancer Condition: Prostate Cancer Interventions: Biological: pVAXrcPSAv53I (DNA encoding rhesus PSA); Device: DERMA VAX™ intradermal DNA delivery system

Veterinární DNA vakcíny



**West Nile virus
(2005 Wyeth)**

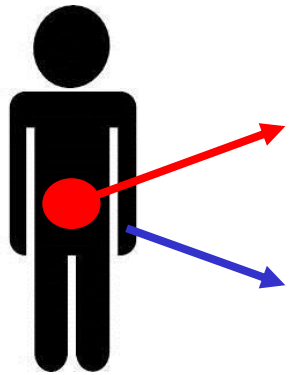


**Infectious
haematopoietic
necrosis virus
(2005 Apex-IHN)**

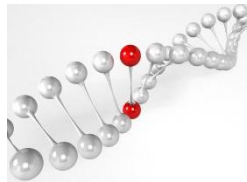
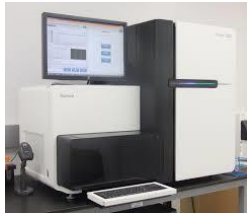


**Melanoma
(2010 Merial)**

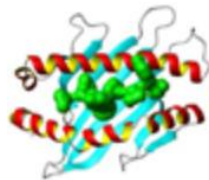
Personalizovaná vakcinace



NGS



**somatické
mutace
v exomu**

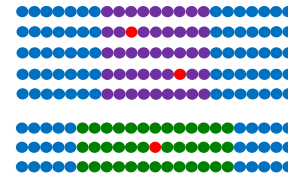
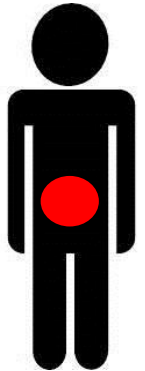


**vysoc-
afinitní
MHC-I
epitopy**

**YERVOY™
(ipilimumab)
Injection**

**50 mg/10 mL
(5 mg/mL)**

**For Intravenous Infusion Only
Single-use vial; Discard unused portion**



Kontrolní inhibiční receptory (KIR)

CTLA-4 – Ipilimumab

III-2011 schváleno FDA

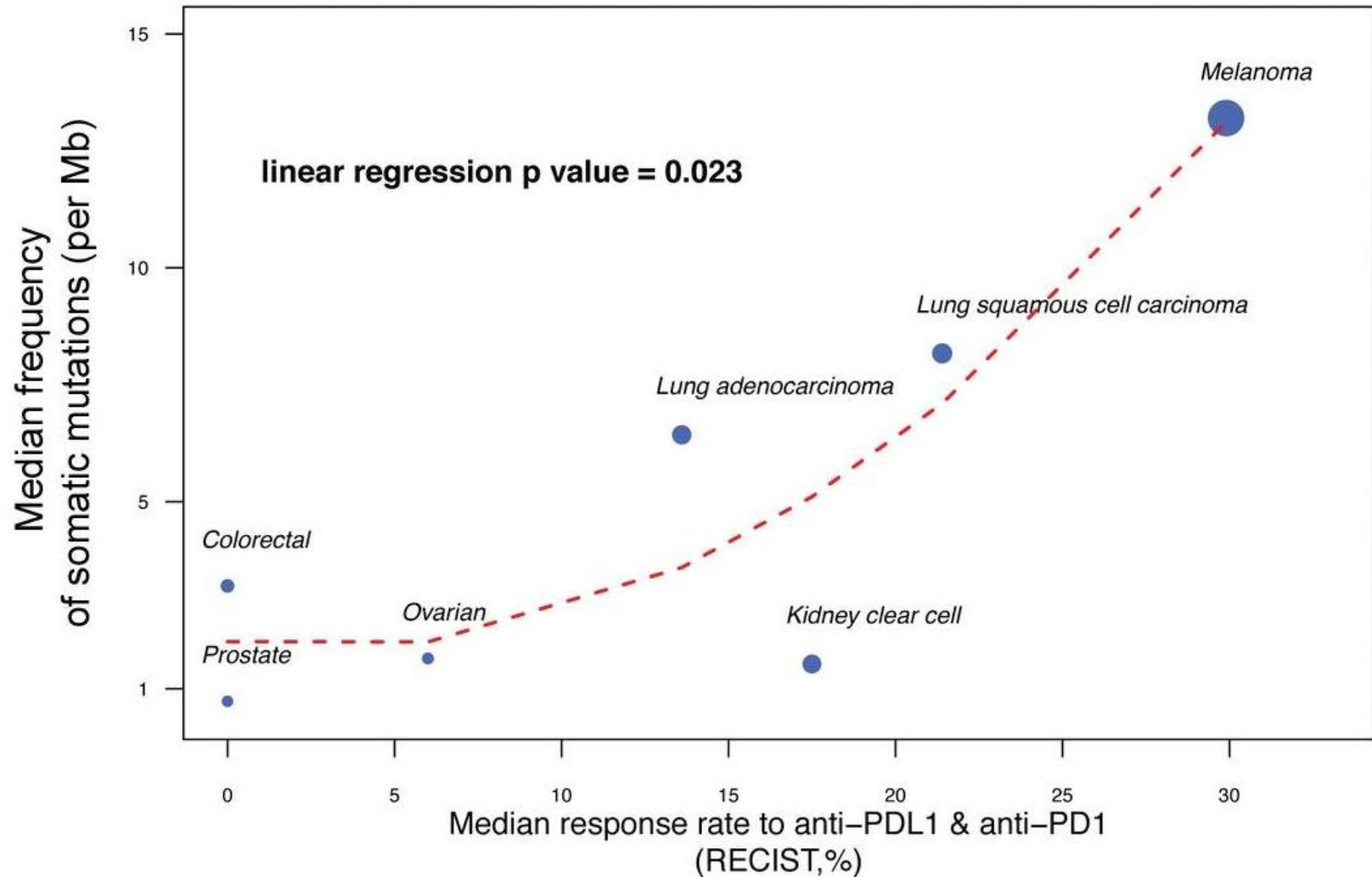
účinnost u melanomů 10-15 %

PD-1 – Nivolumab

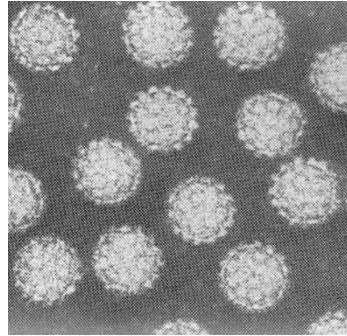
PD-L1 - BMS-936559

účinnost u melanomů 20-30 %

Účinnost terapie anti-PD-1/PD-L1



Nádory vyvolané HPV



benigní

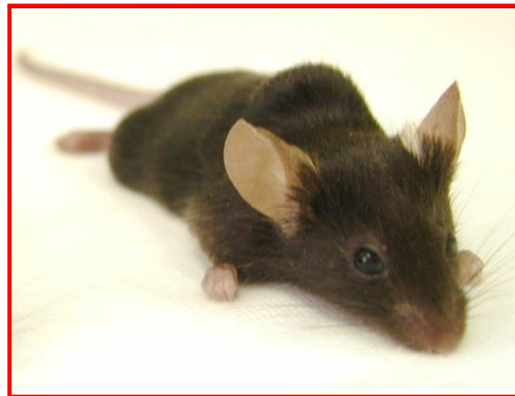


bradavice

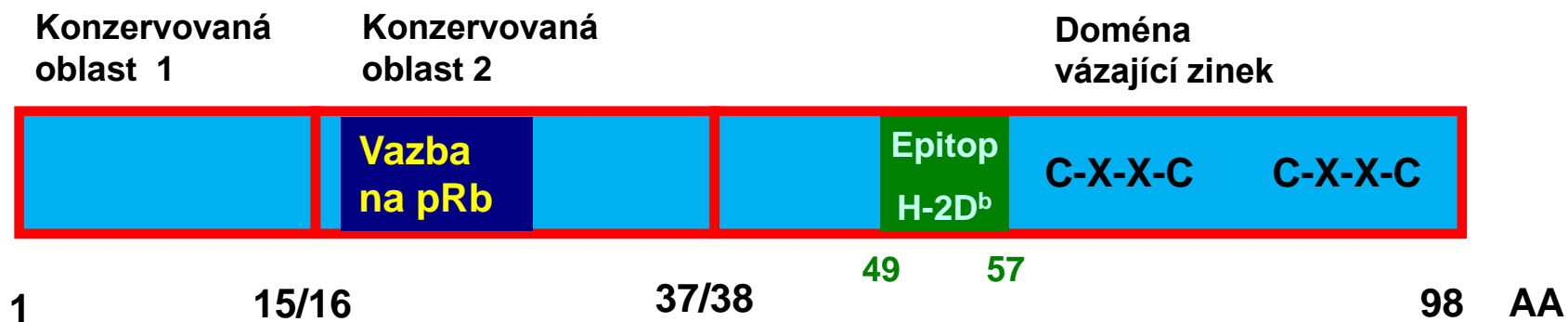
maligní



**karcinom
děložního čípku**



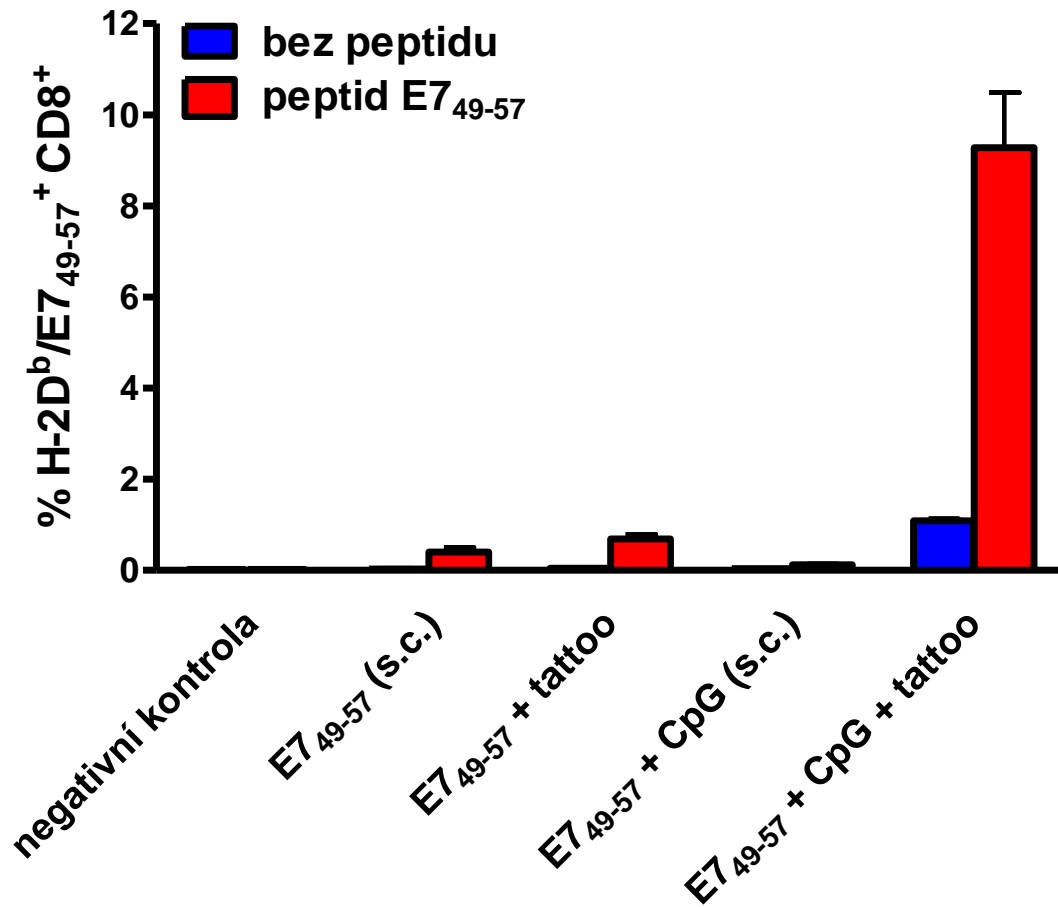
Protein HPV16 E7



Tetování



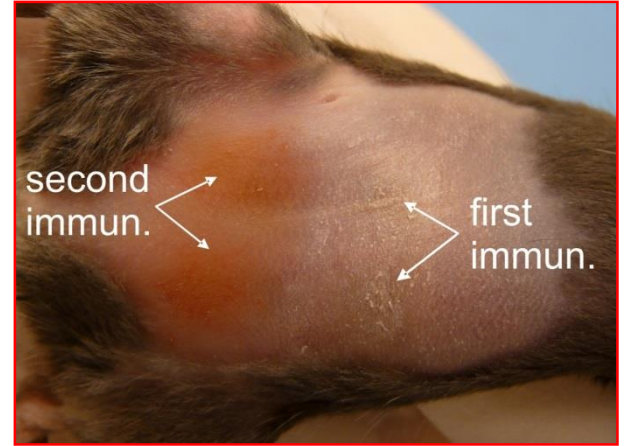
Peptidová vakcína - tetování



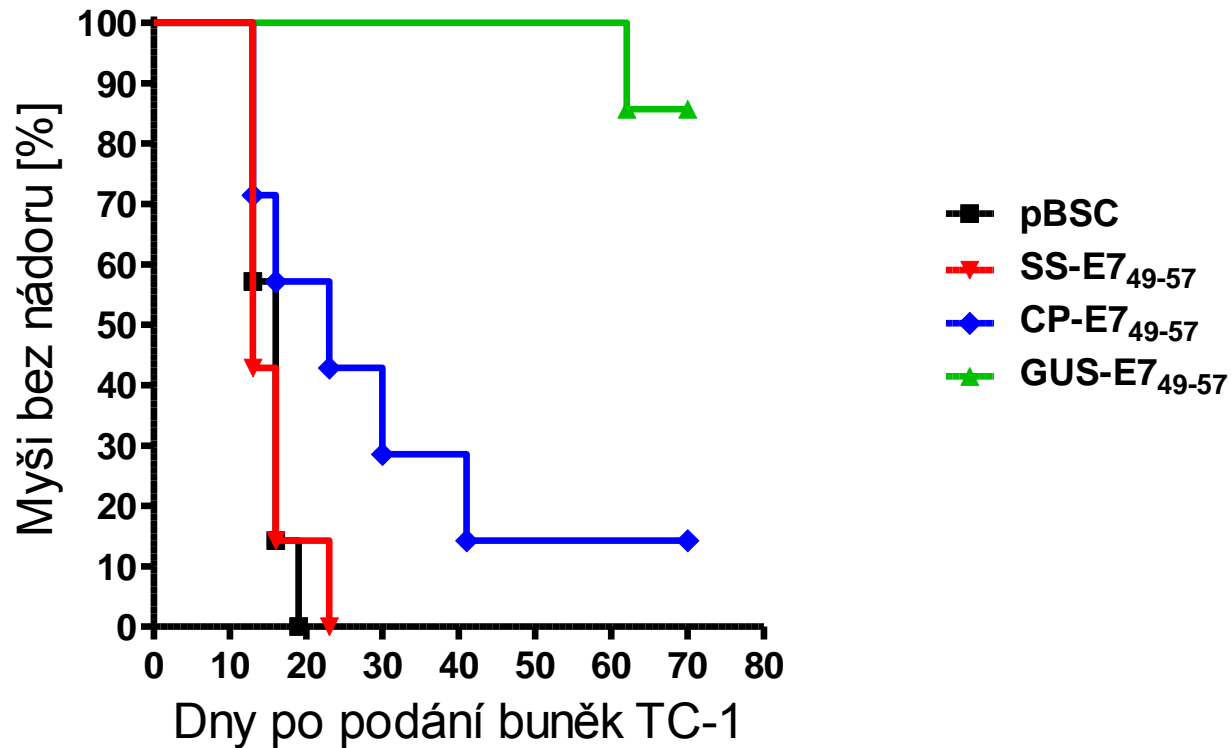
Biolistický přenos



Gene gun



DNA vakcína – gene gun



Poděkování



Dana Pokorná

Ingrid Poláková

Martina Dušková

Pavlína Veselá

Děkuji za pozornost.

